

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ T2255C ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА

Дубовик Є. І.

Сумський державний університет, наукова лабораторія молекулярно-генетичних досліджень

Актуальність. Проблема вивчення причин, патогенезу, лікування і профілактики судинних захворювань головного мозку є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Щороку в світі інсульт вражає біля 6 млн. осіб. Серед факторів ризику розвитку інсульту важливого значення сьогодні надають надмірній вазі тіла. З впровадження методів молекулярної генетики в медичну практику стало можливим вивчення генетичних маркерів, які обумовлюють виникнення серцево-судинних хвороб, у т.ч. й інсульту. Одним з генів-кандидатів, поліморфізм яких може бути причетний до спадкової схильності до ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) є вітамін К епоксид редуктаза (VKORC1).

Мета дослідження: вивчити зв'язок T2255C (rs2359612) поліморфізму гена VKORC1 з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб, що мають нормальний і підвищений індекс маси тіла.

Методи дослідження: виділення ДНК з клітин крові, полімеразна ланцюгова реакція з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів, горизонтальний електрофорез ампліфікатів ДНК, статистичні методи аналізу з використанням пакету SPSS 17.0. У роботі використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік – $64,7 \pm 0,73$ роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні № 5. Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску.

Результати дослідження. При порівнянні показників зросту, маси тіла та ІМТ в основній і контрольній групах серед осіб жіночої і чоловічої статей залежно від генотипу пацієнтів за T2255C поліморфізмом гена VKOR не було виявлено різниці середніх значень вивчених показників і їх залежності від вивчених варіантів генетичного поліморфізму. Що стосується порівняння між групами, то тут виявлено деякі відмінності антропометричних даних як у жінок, так і у чоловіків. Хворі з ІАТІ жінки, які є гомозиготами за основним (Т/Т) і мінорним алелем (С/С), мають достовірно вищі показники зросту ($163,70 \pm 1,11$ см проти $157,53 \pm 2,40$ см; $P = 0,013$ – для Т/Т генотипу і $161,94 \pm 1,20$ см проти $153,38 \pm 2,40$ см; $P = 0,002$ – для С/С генотипу), а жінки-гетерозиготи (Т/С) – маси тіла ($79,89 \pm 2,26$ кг проти $71,18 \pm 3,05$ кг; $P = 0,024$) й зросту ($164,59 \pm 1,03$ см проти $155,65 \pm 1,47$ см; $P < 0,001$), ніж практично здорові жінки. У чоловіків з ІАТІ, представників С/С генотипу, показники зросту й маси тіла, а у гетерозигот (Т/С) тільки зросту були достовірно вищими, ніж у відповідному контролі. Поділ кожної з двох груп – дослідної і контрольної – на дві підгрупи залежно від величини ІМТ дав можливість проаналізувати вплив поліморфних варіантів гена VKORC1 на розвиток ІАТІ у осіб з нормальним і підвищеним рівнями цього показника. При порівнянні частоти генотипів в основній і контрольній групах за поліморфізмом T2255C, окремо у пацієнтів з $IMT < 25$ кг/м² і $IMT \geq 25$ кг/м² з'ясовано, що у пацієнтів з $IMT < 25$ кг/м² співвідношення генотипів Т/Т, Т/С, С/С серед хворих з ІАТІ і практично здорових осіб статистично достовірно відрізняється. Так, в основній групі воно становить 19,5 %, 51,2 %, 29,3 %, а в контролі – 47,4 %, 34,2 %, 18,4 % ($P = 0,031$). Таким чином, цей генетичний маркер впливає на розвиток ІАТІ у пацієнтів з $IMT < 25$ кг/м². Цей висновок був підтверджений і методом логістичної регресії. У гомозигот за мінорним алелем з $IMT < 25$ кг/м² ризик інсульту майже у 3,9 раза ($P = 0,034$, OR = 3,86), а у гетерозигот у 3,6 раза більший ($P = 0,019$, OR = 3,64), ніж у носіїв генотипу Т/Т. Порівняння даних про частоту генотипів поліморфізму 2-го інтрону гена VKORC1 в осіб, що мають різне значення ІМТ окремо в контрольній групі та у хворих з ішемічним інсультом, свідчить про відсутність статистично значимої відмінності у розподілі алельних варіантів гена серед практично здорових осіб і пацієнтів з ІАТІ. Аналіз частоти осіб у групах пацієнтів, утворених за генотипами гена VKORC1, дає можливість стверджувати, що гомозиготи за основним алелем Т/Т, які мають підвищений ІМТ, більшою мірою схильні до розвитку ІАТІ, ніж відповідні гомозиготи із нормальними показниками ІМТ ($P = 0,023$).

Висновки. 1. У носіїв С/С генотипу з $IMT < 25$ кг/м² ризик інсульту майже у 3,9 раза, а у гетерозигот у 3,6 раза більший, ніж у носіїв генотипу Т/Т. 2. Гомозиготи за основним алелем Т/Т,

які мають підвищений ІМТ, більшою мірою схильні до розвитку ІАТІ, ніж відповідні гомозиготи із нормальними показниками ІМТ.